

**TAGESPROFILE UND
PROFILVERLAUFSKONTROLLEN
VON ETHAMBUTOL BEI
ÄLTEREN TUBERKULOSEKRANKEN**

L.M. Osama Omer
—

1977
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0085

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting bei München

Ärztliche Leitung: Prof. Dr. H. Blaha

TAGESPROFILE UND
PROFILVERLAUFSKONTROLLEN
VON ETHAMBUTOL BEI
ÄLTEREN TUBERKULOSEKRANKEN

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
L.M. Osama Omer
aus
Pakistan

1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Blaha
Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1.12.77



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Chemie des Ethambutols.....	2
1.2. Pharmakokinetisches Verhalten von Ethambutol.....	2
1.2.1. Resorption und Tagesprofile	
1.2.2. Ethambutol-Plasma-Konzentration bei Langzeit- behandlung	
1.2.3. Ethambutol-Plasma-Konzentration bei geteilter Dosierung	
1.2.4. Ethambutol-Plasma-Konzentration im Kindesalter	
1.3. Minimale Hemmkonzentration des Ethambutols für Mycobacterium tuberculosis.....	6
1.4. Ziel der vorliegenden Arbeit.....	6
2. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	7
2.1. Klinischer Teil.....	7
2.1.1. Tagesprofile	
2.1.2. Profilverlaufskontrolle	
2.2. Analytischer Teil; Mikrobiologische Ethambutol- bestimmung mit Mycobacterium smegmatis ATCC 607...9	
2.2.1. Zusammensetzung des Nährbodens für die Stamm- kultur	
2.2.2. Zusammensetzung des Nährbodens für die Impf- kultur	
2.2.3. Vorbereitung der Testplatten	
2.2.4. Eichkurve	
3. ERGEBNISSE	12
3.1. Nullwerte	12
3.2. Tagesprofile	13
3.3. Profilverlaufskontrolle	15
3.4. Zusammenfassung der Meßergebnisse	17
3.4.1. Tagesprofile	
3.4.2. Profilverlaufskontrolle	
3.5. Pharmakokinetische und Statistische Auswertungen..18	
4. DISKUSSION DER MESSERGEBNISSE	21
4.1. Tagesprofile	21

4.2.	Profilverlaufskontrolle	23
4.2.1.	Signifikanzuntersuchungen	
4.2.2.	Kumulation	
4.3.	Beeinflussung der Ethambutol-Spiegels durch verschiedene Faktoren	24
5.	ZUSAMMENFASSUNG	26
6.	LITERATURVERZEICHNIS	28
7.	LEBENS LAUF	30

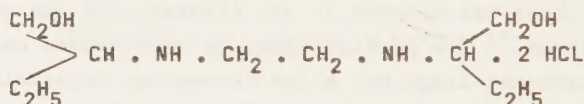
1. E I N L E I T U N G

Im Jahre 1955 wiesen die Männer in der Altersgruppe von 25 Jahren bis 65 Jahren die höchsten Bestandsziffern von Tuberkulose auf. In den folgenden Jahren trat eine Umschichtung ein; ab 1965 lagen die höchsten Bestandsziffern an Tuberkulose bei Männern in der Altersgruppe von 45 bis 75 Jahren.¹⁾ Die Häufigkeitskurve nach Frauen und Männern getrennt liegt bei allen Formen der Tuberkulose zu Ungunsten der Männer, die im Alter von 60 bis 70 Jahren nahezu vierfache Bestandsziffern im Vergleich zu Frauen aufweisen. Männer ab 50 Jahren haben eine Zugangsziffer, die um das Dreifache über derjenigen der Frauen liegt.¹⁾ Beachtung verdienen sollte auch die Tatsache, daß die Männer ab 40 Jahren nicht nur 63 % der männlichen Gesamttuberkulose-Morbidität stellen, sondern auch eine höhere Wiedererkrankungsquote und einen größeren Anteil an offener Tuberkulose als Männer unter 40 haben. Dieser Trend, der sich bei der Lungentuberkulose zeigt, gilt auch für die extrapulmonale Tuberkulose: Der Anteil an 50-jährigen nimmt ständig zu.

Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit dürfte ein wesentliches Verdienst der antituberkulostatischen Behandlung sein. Diese Therapie hat auch zu einer Änderung des Tuberkuloseverlaufs geführt. Die Kombinationsbehandlung mit dem Ziel, einen möglichst hohen antituberkulösen Effekt unter Vermeidung des Auftretens resistenter Keime zu erreichen, ist heute die Therapie der Wahl. Ziel der antituberkulösen Behandlung muß auch sein, die Gefahren und die Risiken möglicher Nebenwirkungen von Anfang an zu reduzieren, ohne die Bekämpfung der Keime zu beeinträchtigen.

1.1. Chemie des Ethambutols

Ethambutol wurde in den Lederle Laboratorien der Cyanamid-Werke in den USA entwickelt. Es ist in der BRD unter dem Handelsnamen MYAMBUTOL^R erhältlich. Chemisch handelt es sich um d-N,N-Bis-(i-(hydroxymethyl)-propyl)-äthylen-diamin-dihydrochlorid mit folgender Strukturformel:



Molekulargewicht: 277,5

Spezifische Drehung: $\alpha_{\text{D}}^{25} : +5,5^{\circ} \pm 0,4 \text{ (H}_2\text{O)}$

Ethambutol ist ein weißes, geruchloses, bitter schmeckendes, kristallines Pulver. Es ist leicht löslich in Wasser (0,5 g/ml bei 25^o C) und Dimethylsulfoxid, löslich in Propylenglykol, schwer löslich in Dimethylacetamid und sehr schwer löslich in Aceton und Chloroform.

Nur das d-Isomer zeigt die spezifische antimykobakterielle Wirkung. Das l-Isomer und das m-Isomer haben dagegen, soweit sie die antimykobakterielle Aktivität betreffen, geringere Wirksamkeit.

1.2. Pharmakokinetisches Verhalten von Ethambutol

Die ersten klinischen Versuche mit Ethambutol wurden im Jahre 1961 durchgeführt. Die Untersuchungen erstreckten sich anfangs auf die Bestimmung des Blutspiegels bei freiwilligen gesunden Erwachsenen; später wurden die klinisch-pharmakologischen Ergebnisse erweitert und mit zunehmender klinischer Anwendung wurden wichtige Erkenntnisse besonders im Hinblick auf Plasmaspiegel und Ausscheidung gewonnen.

1.2.1. Resorption und Tagesprofile

MYAMBUTOL^R wird im Darm rasch zu ca. 80 % resorbiert. Spitzenwerte im Serum treten nach oraler Gabe der ersten Dosis nach zwei bis vier Stunden auf.²⁾ Die Serumspiegel steigen proportional der gegebenen Dosis an (Abb. 1). 24 Stunden nach Verabreichung einer einzelnen Dosis liegen die Serumkonzentrationen unter 10 % des jeweiligen Spitzenwertes.³⁾

Abbildung 1 zeigt die erreichten Serumwerte bei Erwachsenen nach oraler Gabe einer einzelnen Dosis. Jeweils zehn gesunde erwachsene Probanden erhielten MYAMBUTOL^R in Dosen von 4, 8, 12.5, 25 und 50 mg/kg Körpergewicht. Die Feststellung der Konzentration von Ethambutol im Plasma wurde mikrobiologisch durchgeführt.

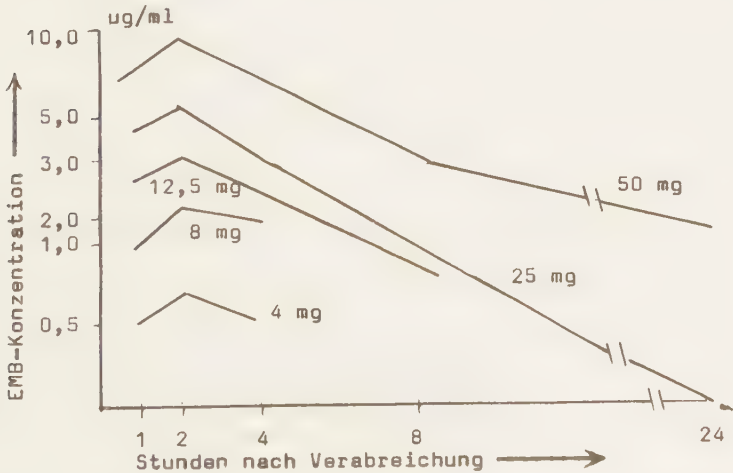


Abb. 1: Serumkonzentration von Ethambutol nach oraler Verabreichung einer einzelnen Dosis von 4, 8, 12.5, 25 und 50 mg/kg Körpergewicht; Mittelwert, von 10 Probanden je Dosisgruppe nach Place³⁾

1.2.2. Ethambutol-Plasma-Konzentration bei Langzeit-Behandlung
Place und Thomas²⁾ untersuchten die Plasmaspiegel hinsichtlich der Kumulation. In einer 16-wöchigen Studie überprüften sie den Verlauf der Plasmawerte von Ethambutol. In den ersten acht Wochen erhielten die Patienten täglich 50 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht, anschließend 25 mg/kg. Jeweils 2 und 24 Stunden nach der Verabreichung wurden die mittleren Serumkonzentrationen ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 wiedergegeben. Nur die 24-Stunden-Werte lassen einen Anstieg um etwa 1 µg/ml in den ersten drei Therapiewochen erkennen. Ein weiterer kumulativer Effekt wurde nicht festgestellt.

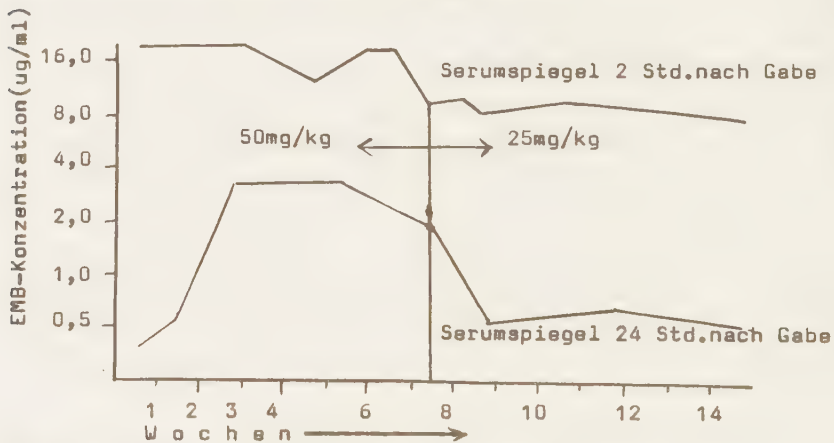


Abb. 2: Mittlere Serumkonzentration von Ethambutol bei erwachsenen Tuberkulose-Patienten 2 und 24 Stunden nach Verabreichung; täglich wurden 25 mg bzw. 50 mg/kg Körpergewicht gegeben (nach Place und Thomas²⁾)

1.2.3. Ethambutol-Plasma-Konzentration bei geteilter Dosierung

In einer anderen Versuchsserie bestimmten Schwabe und Mitarbeiter⁴⁾ die Serumspiegel bei geteilter Dosierung von 3 mal

5 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht bzw. 3 mal 8,33 mg/kg täglich. Danach blieben bei einer Behandlungszeit von drei Wochen bakteriostatische Hemmkonzentrationen bis zu zwölf Stunden und bei längerer Therapie über 24 Stunden erhalten.

1.2.4. Ethambutol-Plasma-Konzentration im Kindesalter

Hussels und Otto⁵⁾ sowie Benkert und Blaha⁶⁾ beschäftigten sich in eingehenden Untersuchungen mit Ethambutol-Spiegeln im Kindesalter. Die letztgenannten Autoren ermittelten die Tagesprofile von Ethambutol nach Verabreichung von 15 mg/kg Körpergewicht und 25 mg/kg Körpergewicht bei insgesamt 26 tuberkulosekranken Kindern im Alter von 3 bis 14 Jahren. Abbildung 3 zeigt die Ethambutol-Plasma-Konzentration bei Kindern im Alter von 3 bis 14 Jahren nach einer Einzeldosis von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht.

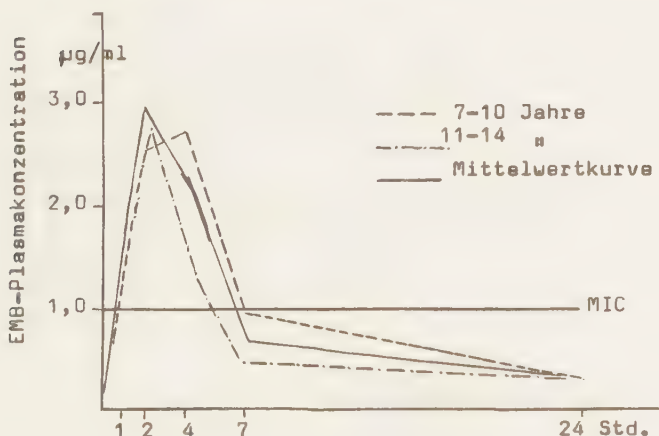


Abb. 3: Ethambutol-Plasma-Konzentration (Tagesprofil) bei Kindern; Dosierung 25 mg/kg Körpergewicht; MIC = Minimale Hemmkonzentration für *Mycobacterium tuberculosis* (nach Benkert und Blaha⁶⁾)

Außerdem bestimmten Benkert und Blaha⁶⁾ in einem Zeitraum von vier Wochen in jeweils achttägigem Abstand die Zweistundenwerte im Plasma bei Kindern. Die Tagesprofile entsprachen den Kurven, die bei erwachsenen tuberkulosekranken Patienten ermittelt worden waren. Aus der Profilverlaufskontrolle ging hervor, daß die Plasmaspiegel im Durchschnitt nach zwei Wochen bis zu einem Maximum ansteigen, um dann wieder auf ihre Ausgangswerte zurückzugehen.

1.3. Minimale Hemmkonzentration des Ethambutols für Mycobacterium tuberculosis

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse mehrerer Autoren über die minimale Hemmkonzentration des Ethambutols für Mycobacterium tuberculosis zusammengestellt.

Tab. 1: Minimale Hemmkonzentration des Ethambutols für Mycobacterium tuberculosis (MIC)

Autor	MIC µg/ml EMB	Nährboden
Karlson ⁷⁾	1,0	Eidotteragar
Lutz et al. ⁸⁾	0,5 - 2,0	Dobos-Medium
Tacquet et al. ⁹⁾	1,0	Löwenstein-Jensen

1.4. Ziel der vorliegenden Arbeit

Während über die Tagesprofile von Ethambutol und auch über den Verlauf des Ethambutolspiegels über mehrere Wochen hinweg sowohl bei Patienten mittleren Alters (vgl. Place und Thomas²⁾ sowie Place³⁾) als auch bei Patienten im Kindes-

alter (vgl. Hussels und Otto⁵⁾ sowie Benkert und Blaha⁶⁾) eingehende Untersuchungen vorhanden sind, fehlen entsprechende Untersuchungen an älteren Menschen bislang noch völlig. Die Behandlung der Tuberkulose in der Geriatrie wird daher immer noch anhand empirisch ermittelter Dosen durchgeführt.

Aus diesem Grunde befaßt sich die vorliegende Arbeit mit dem Tuberkulose-Patienten ab 60 Jahren. Ziel ist dabei die Bestimmung von Plasmakonzentrationen während eines Tages, um das Resorptions- und Eliminationsverhalten von Ethambutol bei Männern dieser Altersgruppe herauszufinden. Ferner bezweckt diese Arbeit die Kontrolle der Profilverläufe der Serumwerte von Ethambutol bei Verabreichung an ältere männliche Patienten über einen mehrwöchigen Zeitraum, um etwaige Kumulierungseffekte zu überprüfen.

2. V E R S U C H S D U R C H F Ü H R U N G

2.1. Klinischer Teil

In die Studie wurden 13 männliche Patienten zwischen 60 und 78 Jahren mit einer gesicherten Tuberkulose aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen auffälligen schweren Erkrankungen aus dem kardiovaskulären, gastro-intestinalen, hepatischen, renalen oder neurologischen Bereich sowie Patienten mit Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und solche mit Malignomen.

Zur Ermittlung der Basiswerte wurde eine "wash out-Periode" von mindestens 48 Stunden eingeschaltet; das heißt, zwei Tage vor Verabreichung der ersten Dosis wurden alle Medikamente abgesetzt. Die Untersuchung erstreckte sich pro Patient auf einen Zeitraum von fünf Wochen.

Ethambutol wurde täglich nach dem Frühstück in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Es standen dafür Tabletten zu 100 mg und zu 400 mg MYAMBUTOL^R zur Verfügung.

Die meisten Patienten waren vor Beginn der Studie auf eine Kombinationsbehandlung angewiesen und neben Ethambutol auf Rifampicin und INH eingestellt. Da die gleichzeitige Einnahme von Rifampicin und INH keinen Einfluß auf die Bestimmung von Ethambutol im Plasma hat, brauchte auch während der Studie auf diese Medikamente nicht verzichtet zu werden.

Die Dosierung von Rifampicin betrug 450 mg pro Tag und wurde als Einzelgabe zusammen mit Ethambutol verabreicht. Gleichzeitig erhielten alle Patienten - bis auf eine Ausnahme - INH als drittes Antituberkulosemittel in einer Dosierung von 400 mg. Keiner der Patienten bekam während der gesamten Untersuchungsdauer andere Tuberkulosemittel oder andere Medikamente.

2.1.1. Tagesprofile

Zur Bestimmung des Plasmakonzentrationsverlaufs während eines Tages wurde am ersten Tag der Untersuchung unmittelbar vor der Tabletteneinnahme - Nullwert - und 1, 2, 4, 7 und 24 Stunden nach der Tabletteneinnahme etwa 5 ml Blut entnommen und sofort zentrifugiert. Das Plasma wurde auf seinen Gehalt an Ethambutol untersucht.

2.1.2. Profilverlaufskontrolle

Um den Verlauf des Ethambutol-Plasma-Spiegels über einen mehrwöchigen Zeitraum zu ermitteln, wurde Ethambutol in der Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht. Über einen Zeitraum von fünf Wochen wurden in einwöchigen Abständen die Zweistundenwerte im Plasma bestimmt.

2.2. Analytischer Teil

Mikrobiologische Ethambutolbestimmung mit Mycobacterium smegmatis ATCC 607

Zur quantitativen Bestimmung von Ethambutol modifizierten Benkert und Blaha⁶⁾ eine von Thomas et al. (Bruck-schen, 1976)¹⁰⁾ beschriebene Methode mit dem Teststamm Mycobacterium smegmatis ATCC 607. Ein modifizierter Sauton-Nährboden diente zur Erhaltung sowohl der Stammkultur als auch der Versuchskulturen.

2.2.1. Zusammensetzung des Nährbodens für die Stammkultur

Eisen-Ammonium-Zitrat	0,05 g
Dikaliumhydrogenphosphat	0,50 g
Magnesiumsulfat	0,50 g
Zitronensäure	2,00 g
Asparagin	4,00 g
Bacto-Agar (Difco)	20,00 g
Glycerin	40,00 ml
Tween 80	2,00 ml
Aqua dest. ad	1.000,00 ml

Mit 10 n NaOH wird der pH-Wert auf $7,0 \pm 0,2$ eingestellt und anschließend im Autoklaven 25 Minuten lang bei 120°C erhitzt.

Die Stammkultur wurde auf dem genannten Nährboden in zweiwöchigem Abstand überimpft, 48 Stunden lang bei 37°C bebrütet und anschließend bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

2.2.2. Zusammensetzung des Nährbodens für die Impfkultur

In Abänderung des von Thomas et al.¹⁰⁾ angegebenen Mediums wurde das Difco-Antibiotic-Nährmedium Nr. 0243-01 mit folgender Zusammensetzung verwendet:

Bacto-Rinder-Extrakt	1,50 g
Bacto-Hefe-Extrakt	1,50 g
Bacto-Peptide	5,00 g
Bacto-Dextrose	1,00 g
Natriumchlorid	3,50 g
Dikaliumhydrogenphosphat	3,68 g
Kaliumdihydrogenphosphat	1,32 g

Zur Aufbereitung der Impfkultur wurden 1,7 g ad 100 ml Aqua dest. in einem 300 ml Erlenmeyer-Kolben gelöst, 1,4 ml Tween 80 und ca 20 Glaskugeln (Durchmesser ca 5 mm) hinzugegeben und der pH-Wert wurde mit 1,0 n NaOH oder 1,0 HCL auf $7 \pm 0,2$ eingestellt und wie oben erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde das Medium mittels einer Platinnöse beimpft und auf einem Schüttler 48 Stunden lang bei 37°C bebrütet. Danach war das Impfmedium bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ bis zu drei Wochen für den Test verwertbar.

2.2.3. Vorbereitung der Testplatten

140 ml Nährboden wurden bei 57°C mit 0,1 ml der Bakteriensuspension (Impfmaterial) beimpft und sofort nach leichtem Umschütteln auf eine Glasplatte (380 x 400 mm) in einen Metallrahmen (220 x 320 mm) ausgegossen. Mit einer an das Laborvakuum angeschlossenen Stanze (Außendurchmesser 11 mm) wurden durch eine durchsichtige Kunststoffschablone hindurch insgesamt 24 Löcher in gleichmäßigen Abständen gestanzt. Das Lochvolumen war so bemessen, daß genau 0,1 ml einer zu bestimmenden Plasmaprobe mit einer Eppendorf-Pipette hinein pipettiert werden konnten. Der Metallrahmen wurde mit einer weiteren Glasplatte abgedeckt und bis zur Auswertung 48 Stunden lang bei 37°C bebrütet.

Zur Auswertung wurden die Hemmhofdurchmesser ausgemessen und die ermittelten Werte in mm doppellogarithmisch gegen die Konzentration in $\mu\text{g/ml}$ aufgetragen.

2.2.4. Eichkurve

Die Eichkurve wurde in den Bereich von 0,5 bis 8,0 μg Ethambutol/ml Plasma gelegt. Die Empfindlichkeit der Methode beträgt 0,3 μg Ethambutol/ml Plasma.

Zur Ermittlung einer Standardkurve wurde eine wässrige Ethambutol-Stammlösung hergestellt. Dabei war zu berücksichtigen, daß 100 mg Ethambutol-dihydrochlorid genau 73,7 mg freiem Ethambutol entsprechen. Es wurden daher 27,1 mg Ethambutol-dihydrochlorid in 200 ml Aqua dest. gelöst. Von dieser Lösung wurden 8 ml mit Aqua dest. ad 25 ml aufgefüllt. Diese Stammlösung enthielt nun 32 μg freies Ethambutol pro ml. Sie ist unbegrenzt haltbar. Zur Herstellung der verschiedenen Standardkonzentrationen wurden 2,5 ml der Stammlösung mit 2,5 ml medikamentefreiem Humanplasma verdünnt. Durch Weiterverdünnen der neuen Konzentration mit jeweils 2 ml Humanplasma nach folgendem Schema sind die einzelnen Standardkonzentrationen zu erhalten:

2,5 ml Stammlösung + 2,5 ml Humanplasma:	16,00 $\mu\text{g/ml}$ (Lös. 1)
2,0 ml Lösung 1 + 2,0 ml Humanplasma:	8,00 $\mu\text{g/ml}$ (Lös. 2)
2,0 ml Lösung 2 + 2,0 ml Humanplasma:	4,00 $\mu\text{g/ml}$ (Lös. 3)
2,0 ml Lösung 3 + 2,0 ml Humanplasma:	2,00 $\mu\text{g/ml}$ (Lös. 4)
2,0 ml Lösung 4 + 2,0 ml Humanplasma:	1,00 $\mu\text{g/ml}$ (Lös. 5)
2,0 ml Lösung 5 + 2,0 ml Humanplasma:	0,50 $\mu\text{g/ml}$ (Lös. 6)
2,0 ml Lösung 6 + 2,0 ml Humanplasma:	0,25 $\mu\text{g/ml}$ (Lös. 7)

Zur Festlegung einer Standardgeraden wurden, wie bereits beschrieben, die 24 Bohrungen der Testplatte mit den

Standardlösungen 2 bis 7 beschickt. Zur Kontrolle eines Leereffektes wurden auch einige Positionen mit dem zur Verdünnung benutzten Humanplasma beschickt und auf mögliche Hemmhofbildungen untersucht. Eine Hemmhofbildung war auch nach mehrmaligen Wiederholungen bei Ethambutol-freiem Humanplasma nicht nachweisbar.

Die verschiedenen Standardkonzentrationen wurden auf die einzelnen Lochpositionen zufallsverteilt. Das war deshalb notwendig, weil bei der Größe der Agarplatte Bruchteile von Millimetern in der Höhe der ausgegossenen Schicht die Hemmhofgröße merklich beeinflussen und so falsche Konzentrationen im Versuch vortäuschen können. Deshalb wurde auch die Glasplatte vor dem Ausgießen des Agars mit einer Wasserwaage nivelliert.

Die Standardlösungen wurden bei -20°C eingefroren und nach sechs Wochen wurde die Bestimmung wiederholt. Da die Werte für die einzelnen Konzentrationen im Rahmen der Streuung der Methode reproduziert werden konnten, war gezeigt, daß durch den Einfrierungsprozeß kein Aktivitätsverlust von Ethambutol zu erwarten war.

Die Standardabweichungen der Meßpunkte der Standardkurve betrugen ± 1 . Genauigkeit und Reproduzierbarkeit lagen somit im Rahmen bakteriologischer quantitativer Bestimmungen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Nullwerte

Der Null-(Leer)-Wert jedes Patienten wurde am ersten Behandlungstag vor der Tabletteneinnahme bestimmt. Er dient dazu, den Nullpunkt der Eichkurve für den einzelnen Patienten individuell festzulegen.

3.2. Tagesprofile

In Tabelle 2 sind die Ethambutol-Plasmakonzentrationen von 13 älteren Tuberkulose-Patienten eines Durchschnittsalters von 67,5 Jahren nach einmaliger morgendlicher Gabe von 25 mg MYAMBUTOL^R pro kg Körpergewicht nach Ablauf von 1, 2, 4, 7 und 24 Stunden wiedergegeben. Die durchschnittliche Ethambutol-Plasmakonzentration bei dieser Altersgruppe betrug nach einer Stunde 1,8 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,5$), nach zwei Stunden 2,55 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,91$), nach vier Stunden 2,39 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 0,95$), nach sieben Stunden 1,33 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 0,49$) und nach 24 Stunden lagen die Durchschnittswerte unter der minimalen Hemmkonzentration von 1,0 µg/ml. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4 dargestellt. Wie daraus ersichtlich ist, lag das Profilmaximum bei allen Bestimmungen zwischen zwei und vier Stunden.

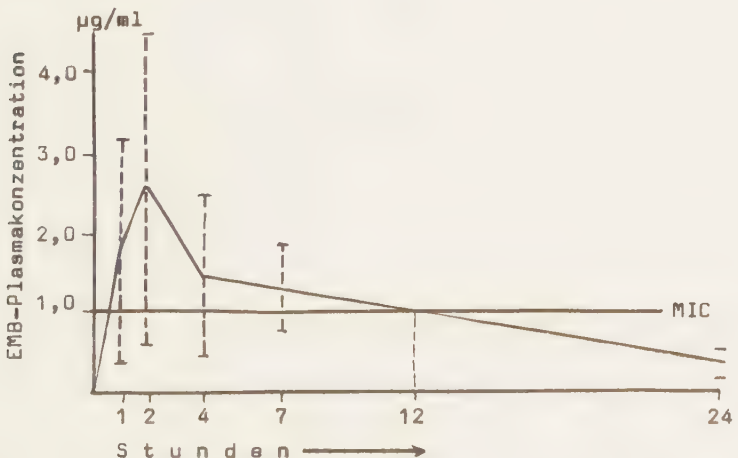


Abb. 4: Ethambutol-Plasma-Konzentration während eines Tages bei 13 älteren Tuberkulosekranken im Durchschnittsalter von 67,5 Jahren nach einmaliger Gabe von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht

Tab. 2: Ethambutol-Plasma-Konzentration während eines Tages bei 13 älteren Tuberkulosekranken im Durchschnittsalter von 67,5 Jahren nach einmaliger morgendlicher Verabreichung von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht; Angaben in µg/ml Plasma

Pat. Nr.	Alter	Ethambutol- Plasma-Konzentration (µg/ml)					
		Null- wert	1 Std.	2 Std.	4 Std.	7 Std.	24 Std.
1	61	0,3	6,2	6,2	3,0	1,4	1,0
2	69	0,3	1,9	2,6	2,3	1,4	0,3
3	67	0,3	1,3	1,8	2,6	2,5	0,3
4	60	0,3	0,9	1,1	1,5	1,4	0,3
5	78	0,3	1,3	1,4	1,6	0,9	0,3
6	65	0,3	1,1	1,0	2,9	1,1	0,3
7	63	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,3
8	73	0,3	1,3	3,0	1,7	1,0	0,9
9	65	0,3	1,0	1,3	3,2	2,1	0,8
10	75	0,3	0,3	1,6	4,2	1,3	0,7
11	72	0,3	1,6	2,1	1,7	1,1	0,3
12	63	0,3	1,0	5,6	3,5	1,3	0,3
13	67	0,3	5,2	5,2	2,1	1,1	0,8

3.3. Profilverlaufskontrolle

Tabelle 3 zeigt den Verlauf der Plasmawerte bei einer längeren Verabreichung von MYAMBUTOL^R. Wöchentlich wurden über einen Zeitraum von fünf Wochen die Ethambutol-Plasma-Konzentrationen zwei Stunden nach der Gabe von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht gemessen. Ebenfalls wiedergegeben in der Tabelle sind die 2-Stundenwerte vom ersten Tag der Verabreichung.

Die durchschnittliche Ethambutol-Plasma-Konzentration bei der untersuchten Altersgruppe betrug nach einer Woche 2,77 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,75$), nach zwei Wochen 2,9 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,51$), nach drei Wochen 3,7 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,41$), nach vier Wochen 3,8 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,34$) und nach fünf Wochen 3,7 µg/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,66$). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

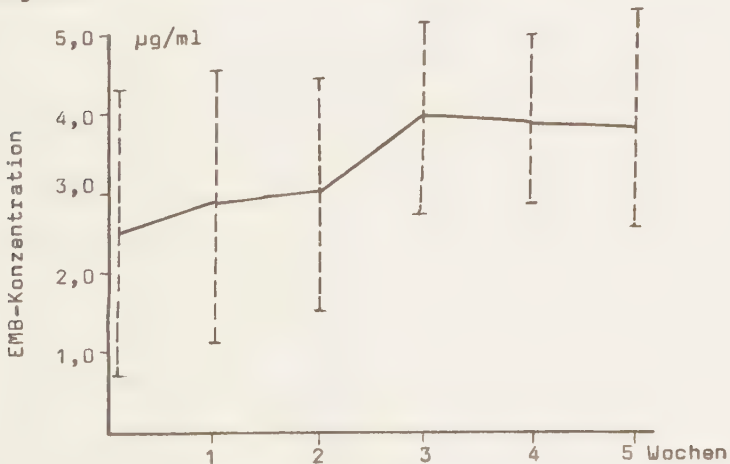


Abb. 5: Verlauf der Ethambutol-Plasma-Konzentration bei älteren Patienten; 2-Stundenwerte nach täglicher Verabreichung von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht per os über einen Zeitraum von 5 Wochen - jeweils wöchentlich ermittelt

Tab. 3: Verlauf der Ethambutol-Plasma-Konzentration bei älteren Patienten; wöchentlich ermittelte 2-Stundenwerte nach täglicher Verabreichung von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht per os über einen Zeitraum von 5 Wochen

Pat. Nr.	Alter	2-Stundenwerte Ethambutol-Plasma-Konzentration (µg/ml)					
		1. Tag	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche
1	61	6,2	6,2	5,4	6,2	5,2	6,8
2	69	2,6	2,6	4,8	5,0	6,4	7,0
3	67	1,8	2,6	2,2	4,1	2,1	2,4
4	60	1,1	1,5	1,5	1,6	2,0	2,4
5	78	1,4	1,5	2,3	1,8	3,4	4,0
6	65	1,0	1,2	2,5	2,4	4,3	4,0
7	63	0,3	0,7	0,8	0,7	1,0	0,9
8	73	3,0	3,0	2,6	2,4	3,3	2,2
9	65	1,3	1,3	1,0	4,6	5,4	4,1
10	75	1,6	1,6	3,1	4,5	3,9	2,6
11	72	2,1	2,2	2,0	2,9	3,4	3,7
12	63	5,6	5,2	5,4	5,8	5,2	5,3
13	67	5,2	5,2	4,3	7,1	3,6	2,9

3.4. Zusammenfassung der Meßergebnisse

Die folgende Zusammenfassung der vorausgegangenen Beobachtungen der Einzelspiegel von Ethambutol im Plasma umfaßt die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die Eckwerte (Maximal- bzw. Minimalwerte).

3.4.1. Tagesprofile

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der Ethambutol-Plasma-Konzentrationen mit den dazugehörigen Standardabweichungen und Eckwerten - jeweils 1, 2, 4, 7 und 24 Stunden nach morgendlicher Verabreichung von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht an 13 Patienten gemessen.

Tab. 4: Zusammenfassung der Meßergebnisse der Tagesprofile; Angaben der Plasmakonzentrationen in µg/ml

	Alter	1. Std.	2. Std.	4. Std.	7. Std.	24. Std.
Maximalwert	78	6,2	6,2	4,2	2,5	1,0
Minimalwert	60	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7
Mittelwert	67,5	1,8	2,55	2,39	1,33	0,33
Standardabweichung	± 2,5	± 1,5	± 1,91	± 0,95	± 0,49	± 0,03

3.4.2. Profilverläufe

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte der Ethambutol-Plasma-Konzentrationen mit den dazugehörigen Standardabweichungen und Eckwerten; bei 13 Patienten wöchentlich ermittelte 2-Stundenwerte nach täglicher Verabreichung von 25 mg MYAMBUTOL^R pro kg Körpergewicht per os über einen Zeitraum von fünf Wochen.

Tab. 5: Zusammenfassung der Meßergebnisse der Profilverläufe; Angaben der Plasmakonzentrationen in $\mu\text{g/ml}$

	1. Tag	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche
Maximalwert	6,2	6,2	5,4	7,1	6,4	7,0
Minimalwert	0,3	1,3	1,0	1,6	2,0	2,4
Mittelwert	2,55	2,77	2,91	3,7	3,79	3,7
Standardabweichungen	$\pm 1,95$	$\pm 1,75$	$\pm 1,51$	$\pm 1,41$	$\pm 1,34$	$\pm 1,66$

3.5. Pharmakokinetische und statistische Auswertungen

Zur Berechnung der Eliminationskonstante, Eliminationshalbwertszeit, Invasionskonstante und Invasionshalbwertszeit wurden die Mittelwerte der Tagesprofile mit logarithmischem Maßstab der Ordinate (Ethambutol-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$) über der Abszisse (Zeit in Stunden) in numerischem Maßstab aufgezeichnet (Abbildung 6). Der abfallende Teil des Tagesprofils stellt die Eliminationsgerade dar. Sie wird bis zu den Schnittpunkten mit den beiden Achsen verlängert. Der Schnittpunkt mit der Abszisse entspricht dem theoretischen Höchstwert der Ethambutol-Konzentration während des Tagesprofils. Subtrahiert man nun an bestimmten Zeitpunkten des aufsteigenden Profils die Ethambutol-Konzentration des Profils von der der Eliminationsgeraden, so erhält man die Punkte, die sich zur Invasionsgeraden verbinden lassen. Tabelle 6 gibt die berechneten Werte zur Darstellung der Invasionsgeraden an. Aus der Eliminations- und der Invasionsgeraden lassen sich nach üblichem Verfahren die Eliminationskonstante, Eliminationshalbwertszeit, Invasionskonstante und Invasionshalbwertszeit errechnen¹¹⁾.

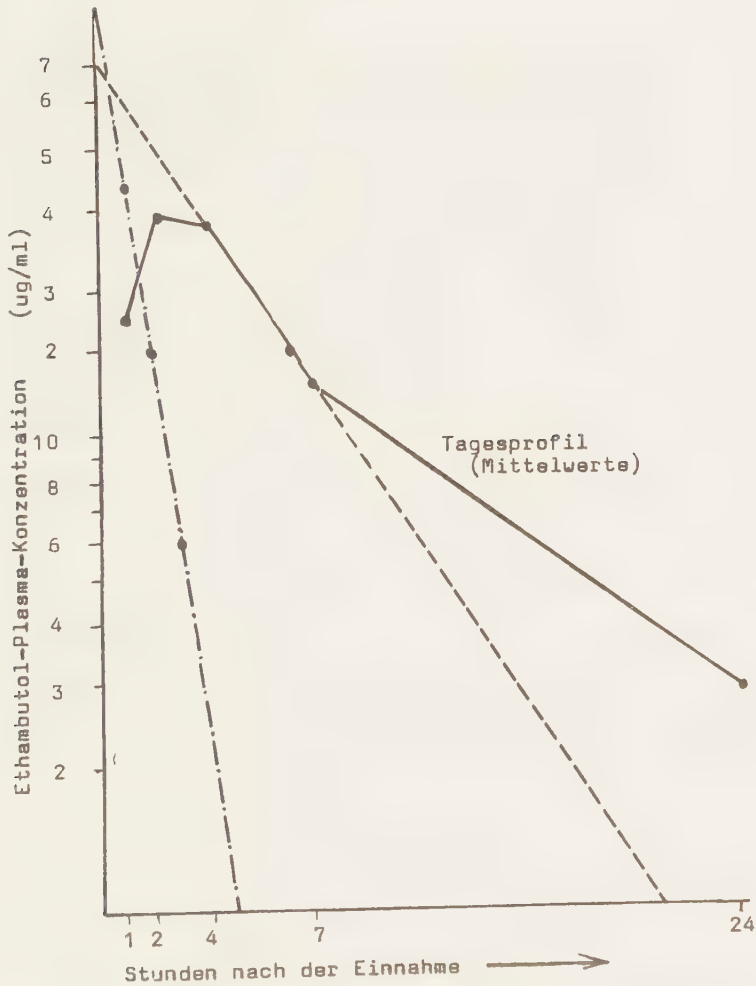


Abb. 6: Darstellung der Eliminations- (----) und Invasionsgeraden (-.-.-.); Mittelwerte des Tagesprofils, aufgezeichnet mit logarithmischem Maßstab der Ordinate (Ethambutol-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$) über der Abszisse (Zeit in Stunden) in numerischem Maßstab

Tab. 6: Berechnung der Punkte zur Darstellung der Invasionsgeraden; E = Ethambutol-Konzentration auf der Eliminationsgeraden (µg/ml); (-)P = minus µg/ml auf der Profilkurve; I = µg/ml auf der Invasionsgeraden; jeweils 1, 2 und 4 Stunden nach der Einnahme

Stunden	1	2	4
E	5,1	4,3	2,99
(-)P	1,8	2,55	1,39
I	3,3	2,05	1,6

Aus der Eliminationsgeraden werden die Eliminationskonstante und die Eliminationshalbwertszeit wie folgt errechnet:

$$K_e = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_1 - t_2} \quad ; \quad T_{e1/2} = \frac{K_e}{\ln 2}$$

K_e = Eliminationskonstante; $T_{e1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit; C_1 = Schnittpunkt der Eliminationsgeraden mit der Ordinate; C_2 = Schnittpunkt der Eliminationsgeraden mit der Abszisse; t_1 = Zeitpunkt bei C_1 in Stunden; t_2 = Zeitpunkt bei C_2 in Stunden.

Aus der Invasionsgeraden lassen sich die Invasionskonstante und die Invasionshalbwertszeit errechnen:

$$K_i = \frac{\ln C_3 - \ln C_4}{t_3 - t_4} \quad ; \quad T_{i1/2} = \frac{K_i}{\ln 2}$$

K_i = Invasionskonstante; $T_{i1/2}$ = Invasionshalbwertszeit; C_3 = Schnittpunkt der Invasionsgeraden mit der Ordinate; C_4 = Schnittpunkt der Invasionsgeraden mit der Abszisse; t_3 = Zeitpunkt bei C_3 in Stunden; t_4 = Zeitpunkt bei C_4 in Stunden.

Die gefundenen Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tab. 7: Durchschnittswerte der Eliminationskonstante (K_e) Eliminationshalbwertszeit ($T_{e1/2}$), Invasionskonstante (K_i) und Invasionshalbwertszeit ($T_{i1/2}$) bei Patienten über 60 Jahren und einer Vergleichsgruppe jüngeren Alters (im Durchschnitt 40 Jahre); Die Werte der Vergleichsgruppe stammen aus der Arbeit von Braun¹²⁾

	K_e	$T_{e1/2}$	K_i	$T_{i1/2}$
Patienten über 60 Jahre	0,1950	5,80	1,988	0,44
Patienten der Vergleichsgruppe (Durchschnittsalter 40 Jahre)	0,1766	4,84	2,101	0,41

4. DISCUSSION DER MESSERGEBNISSE

4.1. Tagesprofile

Bei der Tagesprofilen fällt die große Streuung der Ethambutol-Plasma-Konzentrationen auf. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, beträgt die mittlere Ethambutol-Plasma-Konzentration bei einer morgendlichen Verabreichung von 25 mg MYAMBUTOL^R pro Kg Körpergewicht bei der untersuchten Altersgruppe nach einer Stunde 1,8 ug/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,5$) und erreicht zwischen der zweiten und vierten Stunde das Maximum von 2,55 ug/ml (mittlere Abweichung $\pm 1,91$). Nach sieben Stunden betrugen die Durchschnittswerte 1,33 ug/ml (mittlere Abweichung $\pm 0,49$). Place und Thomas²⁾ fanden bei zehn gesunden Probanden nach einmaliger morgendlicher Gabe von MYAMBUTOL^R in der gleichen Dosierung Mittelwerte von 3,9 bis 4,9 ug/ml, jenachdem, ob die Probanden die Medikation auf nüchternen Magen oder nach einer Mahlzeit eingenommen

hatten. Cicero¹³⁾ fand nach zwei Stunden mittlere Serumwerte von 5,6 µg/ml. Braun¹²⁾ berichtet, daß sich bei magenresezierten Patienten und bei einer Vergleichsgruppe von nicht magenresezierten Patienten (Durchschnittsalter 40 Jahre) die Ethambutol-Tagesspitzenwerte zwischen 1,6 und 21 µg/ml Plasma bewegten. Die Durchschnittswerte lagen bei den Magenresezierten bei 7,6 µg/ml ($\pm$ 4,0) und bei der Vergleichsgruppe bei 7,9 µg/ml ($\pm$ 4,5). Die von Braun¹²⁾ angegebenen Werte können als direkter Vergleich herangezogen werden, da er bei der Bestimmung des Ethambutol-Plasma-Spiegels von der selben modifizierten analytischen Methode ausgegangen ist. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten 2-Stundenwerte liegen um die Hälfte unter den Werten, die Braun¹²⁾ bei seiner Vergleichsgruppe von jüngeren Patienten (Durchschnittsalter 40 Jahre) gemessen hat.

Die Überschreitungsdauer der minimalen Hemmkonzentration (MIC) zwischen zwei Applikationen ist entscheidend für den Therapieerfolg. Mit Ausnahme von Patient Nr. 7 konnte bei allen Tagesprofilen eine ausreichend lange Dauer der MIC-Überschreitung errechnet werden, so daß im Normalfall die therapeutische Wirksamkeit von Ethambutol bei der angegebenen Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht gewährleistet sein dürfte. Patient Nr. 7 litt an einer beginnenden Linksherzinsuffizienz und hatte leicht erhöhte Leberenzymwerte. Auf Grund dieser Nebenerkrankung kann eine Resorptionsstörung in Betracht gezogen werden.

Das Profilmaximum bei der untersuchten Gruppe liegt bei zwei bis vier Stunden. Es weist somit keinen Unterschied zu dem Profilmaximum der mittleren Altersgruppe auf.

Die bakteriostatisch wirksamen Konzentrationen wurden in der Zeitspanne von 1 bis 4 Stunden ausreichend überschritten.

Die Eliminationskonstanten und die Invasionshalbwertzeiten der untersuchten Gruppe zeigen keinen großen Unterschied zu den entsprechenden von Braun ermittelten Werten bei Patienten mittleren Alters (Durchschnittsalter 40 Jahre) und bei magenresezierten Patienten. Lediglich die Eliminationshalbwertszeit ist bei älteren Patienten um eine Stunde länger, eine Tatsache, die auf eine verzögerte Ausscheidung des Ethambutol hinweist.

4.2. Profilverläufe

Tabelle 3 und Abbildung 5 zeigen, daß der Mittelwert des Profilverlaufs nach drei Wochen ein Maximum erreicht. Auf einzelne Patienten bezogen liegt das Maximum in verschiedenen Wochen. Nach vierwöchiger Behandlung liegen die 2-Stundenwerte deutlich höher als die Ausgangswerte, so daß ein kumulativer Effekt erkennbar ist.

Bis auf Patient Nr. 7 erreichten alle Patienten die minimale Hemmkonzentration und zeigten ein ansteigendes Ethambutol-Plasma-Spiegel-Verhalten. Fünf der Patienten erreichten ihren Spitzenwert in der fünften Woche, drei in der vierten und vier in der dritten Woche.

4.2.1. Signifikanzuntersuchungen

Wie aus den Tabellen 4 und 6 ersichtlich ist, kommt es bis zur dritten und teilweise bis zur vierten und sogar bis zur fünften Woche zu einem Anstieg der Ethambutol-Konzentration. Aufgabe der statistischen Untersuchungen war es, festzustellen, ob dieser sowohl im Einzelfall als auch im Kollektiv nachweisbare Anstieg der Plasma-Konzentration als hinreichend signifikant angesehen werden kann. Zur Beantwortung dieser Frage wurden der t-Test, der Wilcoxon- und der Zeichentest herangezogen.

Der t-Test brachte infolge der geringen Zahl von Patienten ($n = 13$) und infolge der großen Standardabweichungen bei allen Werten in keinem Fall die geforderte Signifikanzwahrscheinlichkeit ($P < 0,1$).

Der Wilcoxon-Test zeigte, daß sich die Mittelwerte der dritten, vierten und fünften Woche signifikant von den entsprechenden Ausgangswerten des ersten Tages und der ersten Woche unterschieden. Die Mittelwerte der dritten Woche sind in keinem einzigen Fall signifikant verschieden von den Vergleichswerten der folgenden Wochen. Daraus muß abgeleitet werden, daß der Anstieg der Ethambutol-Plasma-Konzentration statistisch am deutlichsten in den beiden ersten Therapiewochen hervortritt.

Das Absinken des Plasmaspiegels, das bei einigen Patienten in der vierten oder fünften Woche erkennbar wurde, zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Die statistische Aussagekraft wird allerdings bei der geringen Patientenzahl und bei der gleichzeitigen starken Streuung der Einzelergebnisse gemindert.

4.2.2. Kumulation

Auf Grund der Einzelbeobachtungen und dem statistisch gesicherten Anstieg der Mittelwerte bis zur dritten Woche muß auf eine Kumulationsneigung des Ethambutols bei dieser Altersgruppe geschlossen werden. Bei jüngerem Patientengut fanden Place und Thomas²⁾ keine Anhaltspunkte für eine Kumulation.

4.3. Beeinflussung des Ethambutol-Spiegels durch verschiedene Faktoren

Bei den Tagesprofilen und Profilverläufen ist eine erhebliche Streuung der Ethambutol-Plasma-Konzentration beob-

achtet worden. Pujet und Mitarbeiter¹⁴⁾ sowie Braun¹²⁾ stellten ebenfalls eine große Streuung der einzelnen Werte fest. Unter anderem sind einige klinische Faktoren für diese Variationsbreite verantwortlich. Es liegt nahe, daß die Verteilungsgeschwindigkeit des Ethambutols in die einzelnen Kompartimente, also vom Intestinum ins Blut, vom Blut ins Gewebe bzw. in die Ausscheidungsorgane, je nach Funktionszustand der einzelnen Organe bei verschiedenen Patienten unterschiedlich sein kann.

Die Untersuchungen von Braun¹²⁾ haben ergeben, daß eine 2/3 Magenresektion keinen auffälligen Einfluß auf die Höhe des Ethambutol-Spiegels ausübt.

Bankert und Blaha⁶⁾ haben bereits darauf hingewiesen, daß sich die Höhe des Ethambutol-Spiegels bei Kindern anders verhält als bei Erwachsenen. Inwieweit die Arteriosklerose den Ethambutol-Blutspiegel zu beeinflussen vermag, ist nicht eindeutig geklärt. In diesem Zusammenhang sei auf die Berichte von Kaufmann¹⁵⁾, Hartwig¹⁶⁾ und Mosshammer¹⁷⁾ verwiesen. Diese Autoren machten auf verbesserte therapeutische Ergebnisse der Lungentuberkulose bei gleichzeitiger Verwendung von adrialinähnlichen Stoffen aufmerksam. Mosshammer¹⁷⁾ beobachtete bei drei Fällen mit schlechter Prognose eine Verbesserung des Tuberkulosebefundes durch zusätzliche COMPLAMIN^R-Medikation.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde der Plasma-Konzentrationsverlauf während eines Tages bei insgesamt 13 über 60 Jahre alten Tuberkulosekranken nach einer Gabe von 25 mg MYAMBUTOL^R/kg Körpergewicht ermittelt. Außerdem wurden die Profilverläufe über einen mehrwöchigen Zeitraum geprüft, um etwaige Kumulierungseffekte und die minimale Hemmkonzentration bei dieser Altersgruppe beurteilen zu können. Ethambutol im Serum wurde nach einer modifizierten Methode nach Thomas et al.⁶⁾ mikrobiologisch mit dem Stamm Mycobacterium smegmatis ATCC 607 bestimmt. Die Dosis wurde als einmalige morgendliche Gabe nach dem Frühstück verabreicht.

Die Kurven der Tagesprofile bei dieser Altersgruppe entsprechen den Kurven, die bei jüngeren Tuberkulosekranken ermittelt wurden. Die Plasma-Spiegel weisen große Streubreiten auf. Die Spitzenwerte werden zwischen zwei und vier Stunden erreicht und liegen zwischen 6,2 und 0,3 µg/ml. Außer bei Patient Nr. 7 konnte bei allen Tagesprofilen eine ausreichend lange Dauer der MIC-Überschreitung errechnet werden. Die Eliminationskonstante, die Invasionshalbwertszeit und die Invasionskonstante der untersuchten Gruppe zeigen keinen deutlichen Unterschied zu der Vergleichsgruppe von Patienten jüngeren Durchschnittsalters. Lediglich die Eliminationshalbwertszeit war um eine Stunde länger; sie betrug im Mittel $5,85 \pm 0,25$ Stunden.

Aus der Profilverlaufskontrolle geht hervor, daß der Plasma-Spiegel nach drei Wochen ein Maximum erreicht. Auf Grund der Einzelbeobachtungen und dem statistisch gesicherten Anstieg der Mittelwerte bis zur dritten Woche muß auf eine kumulative Neigung des Ethambutols bei dieser Altersgruppe geschlossen werden. Der Wert der statistischen Aussage verringert sich allerdings durch die geringe Patientenzahl und die gleichzeitige erhebliche Streuung der Einzelergebnisse.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Fachserie A, Bevölkerung und Kultur, Reihe 7, Gesundheitswesen. II. Erkrankung an Tuberkulose 1971, Verlag W.Kohlhammer, Stuttgart-Mainz (1971)
- 2) Place, V.A., Thomas, J.P.: Clinical Pharmacology of Ethambutol
Amer.Rev.resp.Dis. 87, 901 (1963)
- 3) Place, V.A., Peets, E.A., Buyske, D.A., Little, R.R.: Metabolic and special studies of Ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients
Ann. N.Y. Acad.Sci. 135, 775 (1966)
- 4) Schwabe, H.D., Thiesen, G.T.: Myambutol Serumspiegel bei kontinuierlicher Medikation
Prax. Pneumol. 27, 44 (1973)
- 5) Hussels, H., Otto, H.S.: Ethambutol-Serumkonzentration im Kindesalter
Pneumologie 145, 392 (1971)
- 6) Benkert, K., Blaha, H., Petersen, K.F., Schmid, P.Ch.: Tagesprofile und Profilverlaufskontrollen von Ethambutol bei Kindern
Medizinische Klinik 69, 1808 (1974)
- 7) Karlson, A.G.: The in vitro activity of Ethambutol against tubercle bacilli and other microorganisms
Amer.Rev.resp.Dis. 84, 905 (1961)
- 8) Lutz, A., Berger, M.A.: Données expérimentales sur l'action antituberculeuse in vitro du D-2,2'-(éthyléendiimino)-di-1-butanol
Pres. Méd. 70, 1317 (1962)
- 9) Tacquet, A., Tison, F.: Activité 'in vitro' et 'in vivo' du dextro-2,2'-(éthylène diimino)-di-1-butanol (Ethambutol) utilisé seul ou en association sur les mycobactéries atypiques
Rev. Tuberc. Pneumol. 27, 431 (1963)

- 10) Bruckschen, E.G.:
Myambutol, Experimentelle und klinische Ergebnisse
Editio Cantor Verlag, Aulendorf (1976)
- 11) Gladke, E., von Hattinberg, H.M.:
Pharmakokinetik
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1973)
- 12) Braun, M.:
Zur Pharmakokinetik von Ethambutol bei Magenrese-
zierten
Dissertation, Fachbereich Medizin der Technischen
Universität München (1976)
- 13) Cicero, R., Bojalil, L.F., Arguelles, M., Celis, S.A.:
El tratamiento de la tuberculosis pulmonare con Etham-
butol
Neumol. Cir. Tór., 27, 367 (1966)
- 14) Pujet, J.C., Pujet, C.:
Diffusion and concentration of Ethambutol in blood,
serous membranes and lungs (ocular tolerance)
Gazette Médical de France (suppl) 79, 7312 (1972)
- 15) Kaufmann, G.W.:
Blutdruck und Prognose bei der Lungentuberkulose
Der Tuberkulosearzt 6, 143 (1952)
- 16) Harwig, H.:
Das Para-Oxyphenylmethylaminoäthanol-tartrat (Sypatol,
Pentadrin) als zusätzliches Medikament zur Chemothera-
pie der Lungentuberkulose
Zeitschrift für Tuberkulose 104, 272 (1954)
- 17) Mosshammer, H.:
Vorläufige Mitteilung über Verbesserung der Behand-
lungsergebnisse bei kavernöser Lungentuberkulose durch
zusätzliche Complaminmedikation
Beitr. Klin. Tuberk. 131, 251 (1965)

7.

LEBENS LAUF

Am 17. 8. 1943 wurde ich, Lutful Mannan Osama OMER, als Sohn des Professors für orientalische Sprachen Abdul Mannan OMER und dessen Ehefrau Rehman, in Gurdaspur, Indien, geboren.

1947 bei der Teilung des indischen Subkontinents siedelte ich mit meiner Familie nach Pakistan um.

Im Jahre 1949 wurde ich im Lowrance College in Murree, Pakistan, eingeschult. 1959 legte ich die Higher Secondary School Prüfung (12. Klasse) ab und setzte meine Ausbildung mit dem Studium der Naturwissenschaften am Gordon College in Rawalpindi, der Universität von Panjab, fort, wo ich 1961 die Bachelor of Science Prüfung bestand. Drei Jahre später, 1964, legte ich an der selben Universität die Master of Science Prüfung im Fach Chemie ab.

Im Sommer 1965 kam ich in die Bundesrepublik Deutschland und studierte an der Universität in Bonn Chemie. Im Sommersemester 1967 begann ich - ebenfalls in Bonn - mit dem Medizinstudium. Im Jahre 1968 promovierte ich an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Bonner Universität im Fach Chemie und im Sommer 1973 legte ich in Bonn das Staatsexamen in Medizin ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich von August 1973 bis Ende Dezember 1973 im St. Joseph-Krankenhaus in Engelskirchen und von Januar 1974 bis Ende August 1974 im St. Johannes-Krankenhaus in Sieglar bei Bonn. Im Anschluß daran war ich noch bis Ende Dezember 1975 in der chirurgischen Abteilung des St. Johannes-Krankenhauses in Sieglar als Assistenzarzt tätig. Seit Januar 1976 arbeite ich in der Abteilung klinische Forschung der Arzneimittelfirma Cyanamid GmbH.

München, den 20. November 1977

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Blaha, Leiter des Zentralkrankenhauses Gauting, meinen Dank für die Überlassung des Themas dieser Arbeit auszusprechen. Zu Dank verpflichtet bin ich auch der Firma Cyanamid GmbH Wolf-ratshausen, die es mir ermöglichte, diese Arbeit neben meiner Tätigkeit in ihrer Abteilung für klinische Forschung durchzuführen. Ebenfalls danken möchte ich hiermit Herrn Dr. Benkert, Leiter der Abteilung für klinische Forschung der Firma Cyanamid GmbH, der die Arbeit durch seine kritischen Anmerkungen förderte. Ebenso danke ich auch Herrn Prof. Petersen, der mir den Laborplatz mit allen Einrichtungen zur Verfügung stellte.

